

の実施手法について更なる検討を行う。」

のように記述されている。

この記述においては、いくつかの課題と共に、標準化されたがん登録の重要性が高まることが予想されることを背景として、国として行うべき支援策が述べられており、国立がんセンターがん対策情報センターとしてもこの記述をもとに、がん登録に関する支援を行っていくことになる。

わが国で実施されているがん登録には、大別して図1に示すような特性の異なる3つのがん登録が存在する。都道府県などが実施主体となる1) 地域がん登録、各医療機関が実施する2) 院内がん登録、学会や研究会が実施する3) 臓器(別)がん登録がそれぞれであるが、数年来、これらが連携したがん登録の形が模索されている。特に直接行政が関わる地域がん登録と、がん診療連携拠点病院(以下、連携拠点病院)の制度において指定の要件となったこともあり、行政的な関わりが大きくなりつつある院内がん登録については、その登録項目の整合性が図られ、多くの地域がん登録で用いられつつある標準登録票項目と連携拠点病院の院内がん登録で用いられる標準登録様式は変換が可能となり、院内がん登録の情報をもとに地域がん登録の届けが出せる形が構築されつつある。一方、臓器がん登録については各学会・研究会としての取組であり、臓器特異的な情報収集が必要であることなどから、統一したフォーマットが策定されておらず、今後、院内がん登録などとの連携を図る上で課題が残されている。本稿では、がん対策基本法や推進基本計画で触れられている地域がん登録、院内がん登録の現状について記述する。

2. 地域がん登録²⁾

地域がん登録は、ある地域に居住する全住民の中に発生した全てのがん患者について、診断および初回治療、または死亡に関する情報を、診断や治療に関わったさまざまな施設、あるいは死亡に関する情報を自治体や保健所など多方面から集めて、個々の患者(腫瘍)ごとに集約して登録するもので、①地域のがん罹患率の計測、②がん患者の受療状況の把握、③地域のがん患者の生存率の計測、④検診などの予防対策などの企画や評価、⑤医療施設への情報サービス、⑥疫学研究などに用いることが目的である。わが国においては、地域の罹患率の把握のために地域がん登録が始まった地域が多く、この点が地域がん登録の第一目的のということができるが、それ以外の施設への情報提供も地域がん登録を支え、

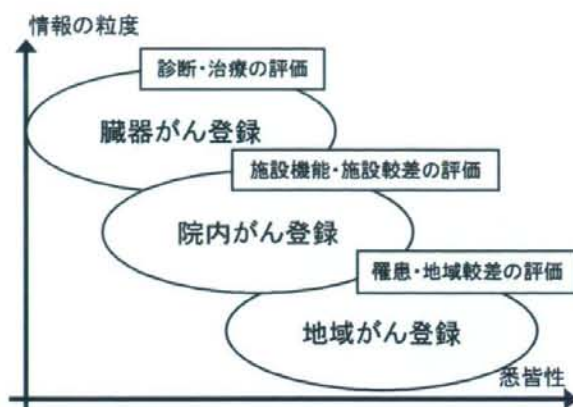


図1 がん登録の特性

悉皆性、情報の粒度、そして目的が異なる

維持していく上で重要な活動であり、地域がん登録事業によって得られた情報が情報を提供した医療施設へ還元できる仕組みとなっていることもある。

地域がん登録は居住者が対象であるため、その地域の性・年齢階級別人口が明確であり、その地域のがん患者の多くがその地域内の医療機関で受診することが満たされる場合には、特に大きな意味を持つことになる。このため、あまり狭い地域を対象とすると、他の地域への受診者が多くなり、患者全体をとらえにくくなるので、わが国ではほとんどの場合、道府県を単位としてがん登録事業が行われており、2007年4月現在、34道府県で実施されており、その実施地域は増加しつつある。ただ、首都圏や関西圏などのように周辺地域の住民が東京や大阪の病院を受診するという受療行動を示すことが比較的多い地域では、精度が容易に上がらないという問題が生じており、将来的には全国的ながん登録事業の発足が望まれる。

このようにわが国の地域がん登録は、ほとんどが道府県を事業主体として行われており、その法的な根拠は健康増進法（2003年施行）第一六条の「国及び地方公共団体は、国民の健康の増進の総合的な推進を図るための基礎資料として、国民

の生活習慣とがん、循環器病その他の政令で定める生活習慣病（以下単に「生活習慣病」という。）との相関関係を明らかにするため、生活習慣病の発生の状況の把握に努めなければならない。」という努力義務を定めた条文にある。しかしながら、各道府県がそれぞれの独自の基準に基づいて、事業を実施した場合には地域間の比較もできないこととなるため、一定の標準化が必要となる。厚生労働省の研究班* がその標準化を目的として活動し、地域がん登録標準登録票項目を定め、全国的に一定した手順・定義で登録されるように推奨している。この標準化を支えるものとして、研究班において、地域がん登録の中央登録室で運用する「標準データベー

表1 地域がん登録標準登録票項目

項目番号	項目名	区分
1	医療機関名	
2	カルテ番号	
3	姓・名	
4	性別	1:男、2:女、3:その他
5	生年月日	日付
6	診断時住所	住所
7	診断結果	1:新発生確定、2:治療開始後、3:疑診
8	初回診断日	日付
9	自施設診断日	日付
10	発見経緯	1:がん検診、2:健診・人間ドック、3:他疾患の経過観察中(入院時ルーチン検査を含む)、4:剖検発見、9:その他(症状受診を含む)、不明
11	診断名(原発部位名)	テキスト、もしくはICD-O-3による提出
12	側性	1:右側、2:左側、3:両側
13	進展度(臨床進行度)	0:上皮内、1:限局、2:所属リンパ管転移、3:隣接臓器浸潤、4:遠隔転移、9:不明
14	組織診断名	テキスト、もしくはICD-O-3-Mコード
15	診断根拠	1:原発巣の組織診、2:転移巣の組織診、3:細胞診、4:部位特異的な腫瘍マーカー、5:臨床検査、6:臨床診断、9:不明
16	外科的治療の有無	1:有、2:無、9:不明
17	体腔鏡的治療の有無	1:有、2:無、9:不明
18	内視鏡的治療の有無	1:有、2:無、9:不明
19	外科的・体腔鏡的・内視鏡的治療の結果	1:原発巣完全切除、2:原発巣不完全切除、3:原発巣切除治癒度不明、4:姑息/対症/転移巣切除、9:不詳
20	放射線治療	1:有、2:無、9:不明
21	化学療法	1:有、2:無、9:不明
22	免疫療法・BRM	1:有、2:無、9:不明
23	内分泌療法	1:有、2:無、9:不明
24	その他の治療	1:有、2:無、9:不明
25	死亡日	日付

ス」システムが開発され、数県において運用が始まっている。こうした標準的なシステムの運用を通じて、登録の手順やその集計形式をはじめとした地域がん登録全体の運用が統一・標準化され、国内的あるいは国際的にその集計結果の比較が可能となると期待されている。

地域がん登録では、事業主体が道府県ということもあって、死亡情報については人口動態調査からの情報が得られますので、通常は保健所で作成される死亡小票をもとに居住者の死亡情報を登録に反映させることができ、地域によっては住民票照会や戸籍照会という方法でさらに範囲を広げた予後追跡調査が実施されている。

また、「名寄せ」作業に労力がさかれているのもこの登録の特徴であり、氏名や住所、生年月日などをもとに異なる医療施設からの情報を照合し、同一人物・同一腫瘍を集約する作業が行われている。この作業を行うために、地域がん登録への登録は個人情報を提供することが必要となるため、2004年1月8日付の健康局長通知（健習発第0108003号）で個人情報保護法等の適用除外という位置づけがされている。

このように地域がん登録は、その悉皆性と予後調査の精度の高さから、わが国のがんの罹患をみることのできる唯一の登録といえるが、国際的にはまだまだ十分とはいえない。医師からの篤志的な届け出を待つ形で行われていることもあって、全がん患者を死亡小票などの死亡情報から初めてがん罹患が判明して登録される人の割合（DCN：Death Certificate Notification）が高く、地域によってはこうして登録された患者について、補充調査票を死亡診断した医療施設などに送付して死亡情報以外の情報を記入してもらい、登録情報を補うという溯り調査を行っているが、それでもすべての補充調査票が返送されてくるわけではなく、得られた情報は「結局〇〇がんで亡くなった」ということだけというケースも少なくない。こうした〇〇がんで死亡したという情報しか得られなかった症例割合をDCO（Death Certificate Only）と呼び、この率が高いとその地域がん登録の精度が十分でないということになる。国際的にはこのDCOが10%以下であることが求められるが、この基準を達成できている地域がん登録は2000年の厚生労働省研究班1)の調査では、福井県と岡山県のみであり、今後は、連携拠点病院のみならず、他の医療施設においてもこの届け出への積極的な協力が強く望まれる。

3. 院内がん登録³⁾

院内がん登録は、施設内で診断・治療を行った全てのがん患者についてその診断から治療、および予後に関する診療情報を集め、個々の患者（腫瘍）ごとに集約して登録する。この情報を使用して、施設のがん診療の向上と患者への支援を目標に、①施設のがん患者の受療状況の把握、②施設のがん患者の生存率の計測、③施設のがん診療の企画・評価、④がん診療活動の支援・研修、⑤診療患者の継続受診支援、⑥地域がん登録、臓器がん登録への情報提供などを行うことになる。わが国では、10数年前より全国がん（成人病）センター協議会（全がん協）などを中心に登録が行われ、2002年の地域がん診療拠点病院の

指定開始と共に、実施施設が増加し、2006年度における連携拠点病院指定の増加と相まって300以上の施設で実施されているものと考えられる。

一方で、院内がん登録の取組みの手本であるアメリカでは、American College of Surgeons (ACoS) によりがん治療施設の認定が行われ、がん医療の水準向上・均てん化に貢献しており、これがわが国の連携拠点病院に相当するものと考えられる。全米で1450の施設が認定されており、新規に診断されるがん患者130万人のうちの80%がこれらの施設で初回治療を受けている。この認定は、ACoSのがん委員会(Commission on Cancer: CoC)が運用している事業であり、連邦政府は関与していないが、新規に認定申請する施設は、CoC に対しいくつかの基準項目についての実施状況を報告する。その際、院内がん登録の標準内容に従って2年間の完全登録実施と1年の予後調査実施に関する報告と最近の1年間のデータ提供、HIPAA法(米国の個人情報保護に関する法律)で定められた情報提供契約書(Business Associateの契約)の提出を行っている。こうした背景から、アメリカでは院内がん登録がよく発達し、がん登録を専門に行う腫瘍登録士の資格認定制度やその為の研修制度も確立しており、まだ端緒に着いたばかりのわが国とは20年近い時間差があるように思われる。以下にACoSのCoC認定基準でのがん登録に当たる部分を示す。

がん委員会認定施設基準3 がん症例データの管理とがん登録運用

基準 3.1 認定腫瘍登録士(Certified Tumor Registrar: CTR)による腫瘍情報抽出と管理が行われていること

基準 3.2 CoC 基準の登録内容に従い、すべての症例登録がなされていること

基準 3.3 当該腫瘍初診日から数えて、6ヶ月以内に90%の症例が登録されていること

基準 3.4 累積登録症例の追跡率(例:2004年1月1日の段階で、死亡が確認されている症例とそれ以外の症例で、最終生存確認日が2004年1月1日以降の症例が解析対象症例※に占める割合)が80%であること

※筆者注 解析対象症例とは、生存率解析の対象となる症例のことで、診断もしくは初回治療が当該施設でなされた症例をいう。

基準 3.5 登録後5年以内の登録症例、もしくは登録開始以後(どちらか短い期間の方)の追跡率を90%に保つ。

基準 3.6 指定年の解析対象症例をNational Cancer Data Base (NCDB)に提出すること

基準 3.7 NCDBに提出する症例について、指定された内容での品質管理がなされていること

基準 3.8 CoC が取り決める特別調査に参加すること

※筆者注 特別調査とは、ある特定の部位・病期の症例を院内がん登録から抽出し、診断・治療に関する詳細情報を診療情報から抽出し直し、CoCで収集する調査である。2004年度の調査の一つとして、早期乳癌手術例の死亡・局所再発に関する調査があり、1998年の診断症例で、pTis, pT1mic, pT1aの乳癌患者を抽出し、手術(切除断端等)に関する情報を収集した。

院内がん登録において、このような基準が定められている背景にあるのは、標準化された情報を高い品質で収集することで、情報の比較性が担保されることである。つまり、比較性と担保するためには標準的な手順・項目で情報収集や情報のコード化・登録を行う必要があり、アメリカにおいても地域がん登録にあたる2つの登録制度 National Program of Cancer Registries (NPCR) あるいは National Cancer Institute (NCI) が主体となって実施されている Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) と整合性をもった標準的な登録様式が Faculty Oncology Registry Data Standards (FORDS) ⁴⁾として定められている。

わが国においても地域がん登録と整合性をもった標準登録様式が定められている。この登録様式はメディカルフロンティア山口班で策定された2003年版(地域がん診療拠点病院院内がん登録標準登録項目)をベースにした2006年版修正版(がん診療拠点病院院内がん登録標準登録様式 登録項目とその定義)が がん臨床研究 池田班において策定され、2007年1月以降はこの2006年版修正版に準拠して実施されることが望まれる。この標準登録様式では、連携拠点病院での院内がん登録で用いられる標準様式として、登録を開始するに当たって最低限の項目としての「必須項目」22項目と、連携拠点病院としてはこの程度の項目は必要であろうと考えられる「標準項目」43項目、施設の実態に応じて追加登録が望ましい「オプション項目」45項目の3つに区分されている。CoCの認定基準3.7にもあげられているエラーチェックなどを通じて登録情報の精度レベルを評価する品質管理を行うためにも、品質管理ロジックが確立されつつある「標準項目」での登録が望ましいが、すでに連携拠点病院の70%以上でこの標準項目を用いて登録が実施されており、この比率が100%に近づくことで全国の連携拠点病院の平均的な値などを基準とした比較により自施設の特徴や課題が評価できるようになる。そのため2007年診断症例についての全国の連携拠点病院からのデータ収集が2009年3月頃に予定されており、標準項目でのデータ収集ができるだけ多くの連携拠点病院から可能となることで、こうした比較の精度が向上すると考えられる。このデータ収集調査は、がん対策推進基本計画の記述にあるように国立がんセンターがん対策情報センターの院内がん登録室が行う予定であり、匿名化された個別のがん登録情報を収集して、標準項目に準じた各種集計を行って各施設に還元する。この集計においては、全国の連携拠点病院の平均的な値・分布、都道府県別の平均値などが付加して還元されるので、自施設の状況が全国の拠点病院の中でどのあたりに位置するか、あるいは都道府県の連携拠点病院の中での位置がどうか、などの評価ができるようになる。院内がん登録の目的の一つとしてあげられる施設のがん医療状況の把握・評価を行う上で、こうした集計を標準的な方法で行うことはきわめて重要であり、登録様式などが標準化の一環として定められている所以である。

さらにはがん対策推進基本計画でもあげられている院内がん登録に関する現況を調査して、その問題点、さらには改善を図るという活動については、2007年8月に拠点病院の協力を

得て、がん対策情報センターとしてその予備調査を実施した。集計結果は今年度中に報告書として連携拠点病院に還元するが、全国平均などは国立がんセンターのがん情報サービス Web を通じて公開の予定であり、連携拠点病院以外の施設も自施設の状況を改善する参考になるものと考えられる。

このように、院内がん登録については標準化がようやく始まり、アメリカをモデルに整備を進めていく途上にある。しかしながら、施設外で地域のがん患者の罹患を把握する地域がん登録、診療科内での情報から臓器別のがんの特徴的な詳細情報を全国で集積する臓器がん登録の間にあって、施設内の情報と外部の情報をつなぐ役割も果たせる院内がん登録の実施とその確立はがん情報の共有化においてきわめて重要な役割を果たすことはアメリカの例を見るまでもなく、明確であり、まずは連携拠点病院を中心に精力的に整備を進めていくことががん対策において重要であるといえよう。

4. これからのがん登録

地域がん登録と院内がん登録については、標準化の方向を含めて関係者が集まって「がん登録合同委員会」を組織して検討を行っており、ICD-O3（国際疾病分類－腫瘍学 第3版）でのコーディングルールなどを共通したものとして定めつつある。登録様式での標準化も進んでおり、院内がん登録の標準登録様式 2006 年版修正版における標準項目から地域がん登録の標準登録票項目への変換も可能となっていることから、標準化された院内がん登録の普及により、各施設の院内がん登録情報の比較が可能となるだけでなく、地域がん登録においても精度の高い情報が院内がん登録から情報提供がされることで、精度向上が見込まれるようになりつつある。今後は、この標準的院内がん登録の情報を台帳的に利用することで、臓器がん登録の対象を絞り込んだり、さらには診療科が持つデータベースとの情報共有などを通じて、臓器がん登録とも協調した情報システムが病院内で確立していくことが望ましいと考えられる。このように院内がん登録を情報の結節点としたがん医療関連情報の集積や流通がこれからのがん登録に求められるが、期待される状況に到達するには、まだまだ課題が山積している。各方面からの協力を得て、こうした課題について一つずつ解決を図っていくことで、遅れているといわれる診療情報管理の業務手順やその利用を改善していき、ひいてはわが国のがん医療のみならず、医療全般の改善へ向けた取り組みの評価を行いうる情報基盤の確立を目指すことが可能となるものと期待され、その意味でがん登録はそうした取り組みの嚆矢として期待されているといえる。

参考文献（Web を含む）

1. 「がん対策推進基本計画」の策定について（厚生労働省 HP）
<http://www.mhlw.go.jp/shingi/2007/06/s0615-1.html>
2. 地域がん登録（がん情報サービス HP）

<http://ganjoho.ncc.go.jp/professional/registration/index.html>

3. 院内がん登録（がん情報サービス HP）

http://ganjoho.ncc.go.jp/hospital/cancer_registration/index.html

4. Faculty Oncology Registry Data Standards（ACoS の HP）

<http://www.facs.org/cancer/coc/fordsmanual.html>

フェンタニルパッチ導入において添付文書が推奨する 先行オピオイド最低用量の妥当性 —日本における多施設の専門医処方調査—

がん疼痛・症状緩和に関する多施設共同臨床研究会
(Symptom Control Research Group: SCORE-G)

橋爪 隆弘^{*1} 富安 志郎^{*2} 余宮きのみ^{*3}
吉本 鉄介^{*4} 原田亜希子^{*5} 的場 元弘^{*6}

(*Jpn J Cancer Chemother* 34(6):897-902, June, 2007)

Validity of Recommended Minimum Dose of Prior Morphine to Initiate Transdermal Fentanyl Patch in Prescribing Information—Multicenter Survey of on Prescriptions by Palliative Care Specialists in Japan: Takahiro Hashizume^{*1}, Shiro Tomiyasu^{*2}, Kinomi Yomiya^{*3}, Tetsusuke Yoshimoto^{*4}, Akiko Harada^{*5} and Motohiro Matoba^{*6}; SCORE-G: Symptom Control Research Group (^{*1}Dept. of Surgery, Palliative Care Team, Akita City Hospital, ^{*2}Dept. of Anesthesiology, Palliative Care Team, Nagasaki Municipal Hospital, ^{*3}Dept. of Palliative Care, Saitama Cancer Center, ^{*4}Palliative Care Team, Social Insurance Chukyo Hospital, ^{*5}Dept. of Pharmacy, Palliative Care Team, Akita City Hospital, ^{*6}Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center)

Summary

For initiating the minimum-size (0.25 µg/hour) transdermal fentanyl patch (TDF), 45 mg a day of oral morphine is the recommended minimum dose (RMD) in Japan according to the prescribing information. However, little is known about the validity of the RMD, and we can presume there are many cases where clinicians are inclined to initiate the minimum-size TDF at the early stage contrary to the RMD due to the high morbidity rate of digestive system cancer in Japan. In order to verify the validity of the RMD, we collected 71 retrospective cases where the minimum-size TDF was initiated against the restriction of RMD. The prior morphine (or equivalent doses of other opioids) was prescribed by palliative care specialists at 5 facilities which belong to Symptom Control Research Group (SCORE-G). Then, the side effects and pain control from the 1st to the 4th day were analyzed. The mean age of subjects was 68, and the main reason for initiating TDF therapy was gastrointestinal symptoms (63.4%). The frequency of side effects such as somnolence, nausea, vomiting and constipation did not show a significant correlation with the prior opioid dose. However, severe dyspnea and respiration depression were documented in two patients, and the above rate was three times higher than the nationwide result of the same side effects (0.98 %). According to the Numeric Rating Scale (from 0: no pain to 10: the worst pain), the pain intensity decreased from 6.6 on the 1st day to 2.8 on the 2nd day, 3.3 on the 3rd day, and 2.9 ($p < 0.001$) on the 4th day. We conclude that, although introducing the minimum-size TDF against the RMD served to decrease the pain intensity, it raised the side effects on the respiratory system even when prescribed by palliative care specialists. Therefore, the RMD regulation is valid for general practitioners from a medical safety standpoint. Key words: Transdermal fentanyl patch (TDF), Respiration depression, Prior opioid, Recommended minimum dose (RMD), Adverse effect (Received Oct. 5, 2006/Accepted Dec. 27, 2007)

要旨 最小サイズ (0.25 µg/hr) のフェンタニルパッチ (transdermal fentanyl patch: TDF) 導入に対して、日本では先行オピオイドの投与量が添付文書で規制されており、経口モルヒネで 45 mg/日が推奨最低使用量 (recommended minimum dose: RMD) である。しかし、その妥当性は不明であることに加えて、日本では消化器癌が多いため、癌性疼痛を扱う臨床医が RMD 未満からの切り替え、または開始薬として最小サイズ TDF を導入したいと考える多くの症例があると考えられ

^{*1} 市立秋田総合病院・外科・緩和ケアチーム
^{*2} 長崎市立市民病院・麻酔科・緩和ケアチーム
^{*3} 埼玉県立がんセンター・緩和ケア科
^{*4} 市立秋田総合病院・薬剤部・緩和ケアチーム

^{*5} 国立がんセンター・がん対策情報センター

る。よってわれわれは、このRMDの妥当性を検証するために、Symptom Control Research Group (SCORE-G)に参加する緩和ケア専門医が最小サイズTDFを先行モルヒネ(または同力価オピオイド)のRMD推奨に反して導入した癌性疼痛71症例を後ろ向き集計し、導入第1~4日目までに発生した副作用と鎮痛効果を解析した。対象の年齢中央値は68歳。導入理由は消化器症状が63.4%と最多だった。TDF導入による副作用は、眠気、悪心・嘔吐、便秘などの頻度は先行オピオイド投与量と有意の関連がなかったが、重篤な呼吸器系合併症を2例(2.8%)に認め、これは国内使用成績調査の同じ副作用(0.98%)より多かった。鎮痛効果はNumeric Rating Scale(0=無痛~10=最悪の痛み)で第1日目:6.6と比較第2日目:3.8、第3日目:3.3、第4日目:2.9と有意に低下していた($p < 0.001$)。結論として最小サイズTDFがRMDに反して導入された例では疼痛は改善するが、専門医処方でも呼吸器系の副作用頻度が高くなることから、一般医にとってRMD遵守は医療安全の面で妥当と思われる。

はじめに

日本ではフェンタニルパッチ(transdermal fentanyl: TDF)導入は、添付文書により癌性疼痛に対し先行投与されているモルヒネ製剤からのローテーションに限定されており、かつ最小サイズTDF(フェンタニルとして含有量2.5mg、放出速度25 μ g/hr)では先行オピオイドとして経口モルヒネ製剤45mg/日を推奨最低量(recommended minimum dose: RMD)と設定している。しかしRMD設定の妥当性は明らかでないことに加え、日本では消化器系癌の比率が高く、医師がモルヒネによる消化器症状を回避するため、オピオイド未使用(オピオイドナリーブ)または投与中のオピオイド製剤の鎮痛力価がRMD未達である早期から導入使用したいと考える症例は少なくないと思われる。そこでわれわれは、添付文書が設定するRMDの妥当性を検証する目的で、癌性疼痛・症状緩和に関する多施設共同臨床研究会(Symptom Control Research Group: SCORE-G)参加5施設において緩和ケア専門医が最小サイズTDFをRMD設定に反して導入した(オピオイドの鎮痛当量が経口モルヒネ製剤で<45mg/日、リン酸コデインやオピオイドナリーブからの導入含む)癌性疼痛症例を後ろ向きに集計し、副作用と効果を解析した。

I. 目的

最小サイズTDF導入に対して添付文書が推奨する先行モルヒネRMDの妥当性を検証する。

II. 対象

SCORE-G参加5施設でTDF発売より3年間(2005年3月まで)の間に、最小サイズTDF初回導入の時、先行オピオイドが経口モルヒネ45mg/日未達(コデインとオキシコドン製剤は鎮痛当量換算)または先行オピオイドなし(オピオイドナリーブ)であった癌性疼痛症例を対象とした。

III. 方法

統一調査表を参加施設の研究分担医師に配布して、診療録によりTDF導入の第1~4日目で発生した副作用と鎮痛効果を集計した。先行オピオイド鎮痛当量の換算は原則として、①モルヒネ製剤を、経口剤:座剤:注射剤の比率を1:2:3、②モルヒネ:オキシコドンの比率は経口で2:3、注射剤で4:3、③経口コデイン製剤は経口モルヒネ製剤の1/10とした。副作用は、あり、なしの2カテゴリーで記載し、先行オピオイド用量と副作用が発生した頻度の関連については群別化による χ^2 検定を用いた。鎮痛スコアはNumeric Rating Scale(0=まったく無痛~10=想像できる最悪の痛み)¹⁾を用い、導入日から4日までのtime-series研究を行った。疼痛スコアの解析はWilcoxon符号付順位検定、意識レベル低下などで診療録から疼痛スコアが不明であった場合はLoss of data法にて処理した。意識レベル低下はラムゼイの鎮静スコア(RSS)²⁾を用いて1~6の6段階(1:落ち着きがない、2:静穏である、3:眠気があるが日常生活に支障なし、4:静かにしているとすぐ眠る、5:声かけに緩慢に反応、6:声かけに反応しない)で評価した。また、副作用発生頻度の対象群としては、TDFの日本国内の市販後調査³⁾を用いた。

IV. 結果

1. 調査対象の背景

5施設より71例が集計され背景を表1に示した。年齢は中央値68歳と高齢であり、消化器系癌がほぼ半数を占めていたが、経口投与が困難となりやすい頭頸部癌は3%未満であった。オピオイドナリーブ例からの導入は42.3%であった。TDFが外来で導入されていたのは全体の22.5%であった。

2. TDFの導入理由

RMD推奨用量に反して緩和ケア専門医がTDF早期導入した理由(図1)では、悪心・嘔吐や嚥下不能による内服困難33.8%と便秘32.3%と消化器症状が合計

表 1 評価対象 71 例の背景

年齢 (中央値) (最年少～最高齢)	68 歳 (13～90)	
性別 (%患者数)	男性: 56.5%	
悪性腫瘍の原発部位 (%患者数)	頭頸部	2.9
	呼吸器系	11.6
	消化器系	49.3
	乳腺	8.7
	泌尿生殖器系	18.8
	リンパ造血器系	4.3
	皮膚・骨・結合組織	4.3
	その他または重複がん	0.0
	疼痛の性質 (%患者数)	侵害受容体性疼痛
神経因性疼痛		0.0
混合性		45.9
TDF-P*導入時のがん疼痛治療 (%患者数)	WHO-step 1†	42.3
	WHO-step 2‡	5.6
	WHO-step 3§	52.1
ケアセッティング (%患者数)	入院	77.5
	外来	22.5

*: Transdermal fentanyl patch, †: opioid 未使用例, ‡: codeine 使用例, §: strong-opioid 使用例
WHO-step: WHO 方式がん疼痛治療ガイドラインの 3 段階ラダー

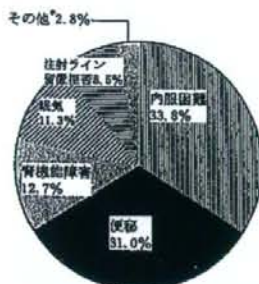


図 1 対象 71 例における最小サイズ経皮フェンタニル (TDF) の主たる導入理由

*: モルヒネ製剤の投与拒否 1 例, 塩酸オキシコドンによる排尿障害 1 例

64.8%と最多だった。注射薬投与ラインの留置拒否も 8.5%あった。

3. 副作用

図 2 に先行オピオイド用量別に発生した副作用を示した。TDF の粘着面に疎水性テープを用いて用量を減量調節 (半面貼付) した症例は計 40 例 (56.3%) であった。呼吸器系合併症を 2 例 (2.8%: オピオイド未使用例オピオイドナイーブで意識障害を伴う呼吸抑制 1 例, 先行モルヒネ 20 mg/日で強い呼吸困難 1 例) に認め、悪心・嘔吐や眠気などの非致死的な副作用は、すべて群別化した先行オピオイド使用量と有意相関がなかった (χ^2 検定)。

意識障害を伴う重篤な呼吸器合併症を生じた症例は 80 歳代女性、慢性心不全の基礎疾患があり、腹水貯留を認め化学療法や放射線治療の施行なく、腹壁浸潤による持続性の癌性疼痛があった。フルルピプロフェンアキセ

チル注 150 mg/日とアセトアミノフェン 2,800 mg/日の治療で NRS 6/10 と疼痛が改善せず、持続注入法を拒否したため最小サイズ TDF の半面貼付を導入した。18 時間後に患者の意識レベル低下し (ラムゼー鎮静スケールで 2 から導入後 5), 呼吸数は導入前 20 回/分から 10 回まで低下したが低酸素血症や血圧低下は認めなかった。TDF の副作用と判断して導入 36 時間後に中止し経過観察を行った。中止 18 時間後に意識レベル、呼吸状態とも TDF 導入前に回復した。呼吸困難を認めた症例は、30 歳代男性で骨転移痛に対しエドトラク 200 mg/日とモルヒネ 20 mg/日徐放製剤の疼痛治療でも NRS で 5/10 と改善なく、モルヒネから最小サイズ TDF へオピオイドローテーションした。その 14 時間後に強い呼吸困難が発生したが、意識レベルと呼吸数低下や低酸素血症の所見はなかった。経過観察のみで 3 時間後には症状は消失し、第 2 日目には疼痛レベルが NRS で 2/10 に改善した。

4. 鎮痛効果

TDF 導入前より第 1, 2, 3 日目とも疼痛スコアは有意改善していた (図 3)。

V. 考察

最小サイズ TDF を RMD 推奨に反し早期導入することは、悪心・嘔吐、眠気などの呼吸器系以外の副作用は先行オピオイド用量と有意の関連を認めず、導入後には疼痛スコアも低下した。しかし、呼吸器系の副作用発生の予想は緩和ケア専門医においても困難であり、進行癌の緩和ケアを専門としない医師が十分な監視ができない

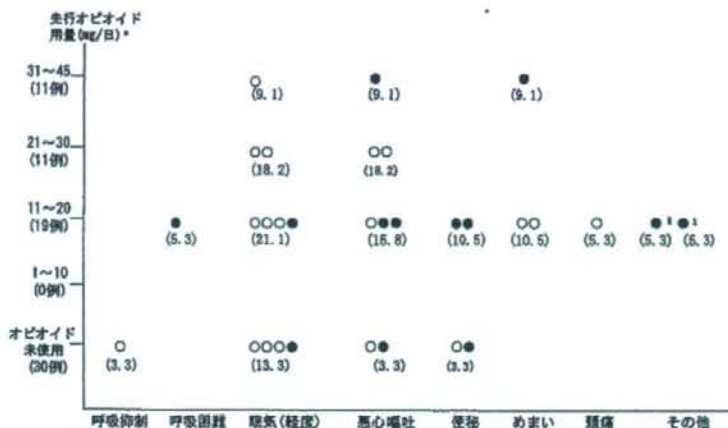


図2 TDF導入よりD4までの観察期間に発生した副作用と先行オピオイド用量の関係

●は通常の貼付，○は半面貼付法を示し，下の（ ）は同じ先行オピオイド用量群内での発生頻度（%）を示す。*:内服モルヒネmg数に当量換算（原則としてモルヒネ製剤は経口剤：座剤：注射剤を1：2：3，モルヒネ：オキシコドンの比率は経口で2：3，注射薬で4：3，経口コデイン製剤は経口モルヒネ製剤の1/10）して群別化。‡:腸管運動亢進，‡:不安感

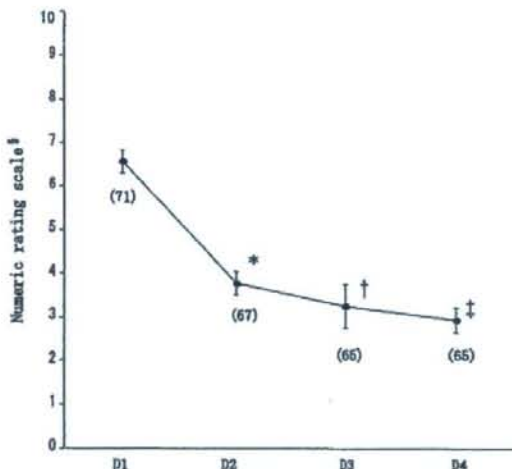


図3 TDF貼付による疼痛スコアの経時的変化

貼付4日目までの安静時痛（baseline pain）に対するtime-series表示。D1:貼付1日目（貼付時），D2:貼付2日目，D3:貼付3日目，D4:貼付4日目，（ ）内は評価可能であった症例数，エラーバーは標準誤差，解析はWilcoxon符号付順位検定，Loss of data法による欠損値処理，*，†，‡:p<0.001，‡:患者判定の11段階の整数疼痛スケール:0=無痛~10=想像できる最悪の疼痛

医療環境で処方することは危険であると思われ，添付文書におけるRMDは医療安全の面から妥当であると思われた。

この根拠は，今回の調査症例では呼吸器系副作用としてオピオイドナイブ例からの導入で意識障害（ラムゼー鎮静スコア5）と強い呼吸困難が各1例ずつ発生（2.8%）しており，国内一般医がRMDを遵守した処方

であるTDF市販後調査³⁾における呼吸抑制と呼吸困難が発生した頻度（0.98%）の約3倍と高いことによる。すなわち一般医がRMDに反する処方を行った場合，重篤な呼吸抑制を含む呼吸器系副作用がより多く発生し，対処の遅れによる死亡例も発生することが予想されるからである。

われわれの調査で重篤な呼吸抑制が発生した1例は，NRS 6/10の中等度以上の持続性疼痛があり，呼吸抑制の発生予測は困難であったと考える。Radbruchら⁴⁾は，ドイツ国内の緩和ケアを専門としない医師によるTDF処方1,005例に対する大規模な多施設調査を行い，うち7例の呼吸器系副作用があり，そのなかで2例（0.2%）がTDFによる呼吸抑制から人工呼吸を要したと述べている。そのうち1例は，1年間以上100 μg/hrの高用量TDFを使用していた64歳の肝転移を伴う直腸癌症例で，重篤な腎不全から呼吸抑制，昏睡となり人工呼吸を6日間行った後，後遺症なく回復した。彼らは原因として腎不全による急激な体液バランス変化がフェンタニル血中濃度上昇を引き起こしたと考察している。われわれの調査における呼吸抑制を惹起した症例も，慢性心不全の増悪が同様な体液バランス変化，すなわち腹水などサードスペース体液増加による肝血流低下を引き起こしてフェンタニル血中濃度を上昇させたことによると推測する。呼吸抑制頻度は，われわれの調査では1例（1.4%）であり，国内市販後調査（n=816）における発生7例（0.86%）のほぼ2倍と高く，オピオイドナイブ症例にTDFを導入することは最小サイズTDFの半面貼付でも危険であると思われた。また，われわれの症例が人工

呼吸に至らず中止・観察のみで意識と呼吸が回復したのは、半面貼付の手段を用いたことに加えて、熟練した医師と看護師による厳密な観察下にあったためと思われた。また、Radbruchらによるもう1例の呼吸抑制から数時間の人工呼吸を行った症例は、慢性白血病でTDF 75 $\mu\text{g/hr}$ を6週投与した後、化学療法の急激な除痛が原因であり、疼痛の急激な低下はTDF長期使用後も呼吸停止が起き得ると警告している。われわれの調査はTDF導入第1~4日目の短期追跡で、対象にリンパ造血系原発例が4.3%と少なく、調査中の積極的治療例もなく、同様の症例は経験されなかった。しかし、加藤ら⁹⁾は144例のがんセンター内TDF処方観察研究において積極的治療による除痛からTDF中止を要した4症例(2.8%)を報告しており、抗癌治療の感受性の高い癌では、治療中にTDFをRMDに反して早期導入することは、呼吸抑制のリスクがさらに高くなると予想されるため避けるべきであると考えられる。

われわれの調査では強い呼吸困難が1例(1.4%)、硫酸モルヒネ20 mg/日から最小サイズTDF(25 $\mu\text{g/hr}$)への切り替えにより認められ、日本の市販後調査0.12%より10倍以上の頻度だった。松尾ら¹⁰⁾はフェンタニル注が進行癌の呼吸困難に有効であったと述べており、またオピオイドによる呼吸抑制は通常呼吸困難感を伴わないと考えられるため、本例の明確な発症機序は不明である。考えられる可能性としては、TDF導入時の軽度のモルヒネ過剰症候である不安感が引き起こした心因性呼吸困難であった可能性もあり、加藤ら⁹⁾もTDF導入で1.4%の過剰症候と思われる不安感を報告している。しかし、フェンタニルの副作用には筋硬直があることが知られているため、今回の強い呼吸困難は呼吸筋への一時的な副作用であった可能性も否定できず、Radbruchら¹¹⁾はTDFを1~数週間使用していた症例でもTDFによると思われる強い呼吸困難を報告(0.50%)している。

わが国の進行癌患者の大部分は一般病棟で療養している⁷⁾。また、緩和ケア病棟や緩和ケアチームに専従する医師の数は非常に少なく、一般医が癌患者の疼痛管理を担っている。一般医は、①癌性疼痛へのフェンタニル注の使用、②オピオイドによる意識障害や呼吸抑制への対応、③癌性疼痛の病態診断と増減予測の経験が緩和ケア専門医より少ない。よってTDFの導入時における先行オピオイドRMDの遵守は医療安全上、望ましいと思われる。RMDに反するTDF導入について、われわれの専門医調査では疼痛スコアがtime-series解析で有意に改善していたが、欧米ではMystakidouら⁸⁾がオピオイドナীবまたはコデイン(弱オピオイド)からの大規模トライアル研究を行い(オピオイドナীব268例、コ

デイン投与1,239例)、TDFを導入後の疼痛とQOLの追跡を報告し、TDFを第一選択の強オピオイドとして導入することは有効で副作用もまれとしているが、同時に熟練した緩和ケア専門医による症例選択の結果であり、注意深い観察が必須であることも強調している。また、MystakidouらはコデインからTDF導入するトライアル⁸⁾も施行して有用性と安全性を報告しているが、彼らの先行コデイン用量280~320 mg/日は今回のわれわれの調査対象としたRMDとほぼ同じ鎮痛当量であり、先行オピオイドが経口モルヒネ換算で30 mg/日以上群では、呼吸器系副作用が発生していなかったわれわれの成績と一致する(図2)。

RMD設定の妥当性については、米国の食品医薬品を管理する政府機関であるFood and Drug Administration (FDA)は、2005年7月オピオイド耐性が未形成な症例で死亡を含む重篤な副作用が報告されていることを警告するPublic Health Advisory(公衆衛生勧告)¹⁰⁾をだし、これを受けてわが国も国立医薬品食品衛生研究所が、過量投与による死亡や他の重篤な副作用を防ぐために使用上の指示に厳密に従わなければならないと通達した¹¹⁾。FDAによるこの勧告は、最小サイズTDFの鎮痛当量である経口モルヒネ60 mg/日以上で、かつ最低1週間以上投与されている症例というRMD設定であり、日本のRMDよりかなり厳格な設定となっている。これは米国でのTDFは適応疾患として非癌性慢性痛を含むこと、医療経済的にTDF処方例を入院で経過観察するのが日本より困難、乱用誤用の報告が多いなどによると思われるが、今回のわれわれの調査では先行オピオイドの投与期間について検討しておらず、今後の課題と思われる。

本論文は2005年6月の第10回日本緩和医療学会総会(横浜)での報告を加筆修正したものである。

文 献

- 1) Paice JA and Cohen FL: Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure cancer pain intensity. *Cancer Nurs* 20(2): 88-93, 1997.
- 2) 行岡秀和, 栗田 聡, 吉田 文・他: ICU看護師の鎮痛・鎮静についての認識と評価. *日集中治療医会誌* 10(2): 131-134, 2003.
- 3) 協和醗酵工業株式会社医薬品情報センター: デュロテップパッチ 医薬品インタビューフォーム. 新様式第3版. 東京, 2006, p 30.
- 4) Radbruch L, Sabatowski R, Petzke F, et al: Transdermal fentanyl for the management of cancer pain: a survey of 1005 patients. *Palliat Med* 15(4): 309-321, 2001.
- 5) 加藤久美, 見崎知子, 山崎祥子・他: 愛知県がんセンターにおけるフェンタニルパッチの使用状況. *YAKUGA-KU ZASSHI* 124(5): 287-291, 2004.
- 6) 松尾直樹, 余宮のみ, 藤井勇一: 末期がんの呼吸困難に

- 対するフェンタニル持続投与の有用性. 緩和医療学 5(3): 262-268, 2003.
- 7) 恒藤 暁, 志真泰夫, 森田達也: ホスピス・緩和ケア病棟の現状と展望. 厚生科学研究「緩和医療提供の拡充に関する研究」班, 2001, pp 1-132.
 - 8) Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, *et al*: Pain management of cancer patients with transdermal fentanyl: a study of 1828 step I, II, & III transfers. *J Pain* 5(2): 119-132, 2004.
 - 9) Mystakidou K, Befon S, Kouskouni E, *et al*: From codeine to transdermal fentanyl for cancer pain control: a safety and efficacy clinical trial. *Anticancer Res* 21(3 C): 2225-2230, 2001.
 - 10) http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/duragesic_ddL.pdf
 - 11) 国立医薬品食品衛生研究所安全情報部: 医薬品安全性情報 3(14): 3, 2005.
-

簡略化の妥当性

：5 mg 単位での鎮痛効果と副作用の多施設調査

富安 志郎^{1,2)} 的 場 元 弘^{1,3)}龍 恵 美^{1,4)} 橋 爪 隆 弘^{1,5)}余宮きのみ^{1,6)} 吉 本 鉄 介^{1,7)}¹⁾がん疼痛・症状緩和に関する多施設共同臨床研究会
(Symptom Control Research Group: SCORE-G)²⁾長崎市立市民病院麻酔科・緩和ケアチーム³⁾北里大学医学部麻酔科学教室⁴⁾長崎大学医学部歯学部附属病院薬剤部・緩和ケア
チーム⁵⁾市立秋田総合病院外科⁶⁾埼玉県立がんセンター緩和ケア病棟⁷⁾社会保険中京病院緩和ケアチーム

要 旨

がん疼痛治療に使用する速放性モルヒネレスキュードーズはモルヒネ徐放製剤1日量の1/6とされるが、製剤規格にしたがって5 mg単位に簡略化できれば使いやすくなる。本研究において、5施設、16例、148エピソードの簡略化モルヒネレスキュー処方後向き集計してcase series研究を行った。モルヒネ徐放製剤1日投与量の1/6が正確に5 mg単位の症例(even群:コントロール群)、5 mg単位へ切り上げた症例(up群)、切り下げた症例(down群)の3群は、いずれも有意に疼痛レベルが低下し、改善度もup, down群ともにeven群と差がなかった。眠気、嘔気などの副作用もup, down群とeven群に差はなく、レスキュードーズを5 mg単位に簡略化することは、妥当であると考えられた。
(ペインクリニック 28: 209-215, 2007)

キーワード: レスキュードーズ, モルヒネ徐放製剤, タイトレーション

はじめに

内服モルヒネの徐放製剤が、24時間持続タイプを含めて開発が進んだことから、現在では

<Original Article>

Efficacy and safety of rounded oral morphine rescue-dose during titration of controlled-release morphine for managing cancer pain

Shiro Tomiyasu, et al

Symptom Control Research Group: SCORE-G
Department of Anesthesia and Palliative Care
Team, Nagasaki Municipal Hospital

ベースに徐放製剤を投与し、その不足を速放製剤のレスキュードーズで補い、総量を翌日の徐放製剤量として上乗せしていくタイトレーション法が普及している¹⁾。一般的に内服モルヒネによるレスキュードーズの1回量は、徐放性モルヒネ製剤1日量の1/6を目安に設定される²⁾。現在、わが国には、速放性のモルヒネ製剤として塩酸モルヒネ内服液、塩酸モルヒネ錠、モルヒネ末の3剤形がある。このうち、塩酸モルヒネ内服液は5 mgと10 mg、塩酸モルヒネ錠は10 mgの規格があり、秤量が不要で長時間保存可能な5 mg単位モルヒネ速放製剤が利用

表2 対象16例におけるがん原発部位と痛みの性質

原発 (%Pt)	痛みの性質 (%Pt)	
肺	4 (25.0)	侵害受容性 (体性) 7 (43.8)
乳	3 (18.8)	侵害受容性 (内臓) 3 (18.8)
頭頸部	3 (18.8)	侵害受容性+神経障害性 6 (37.5)
肝・胆道	2 (12.5)	
骨盤内	2 (12.5)	
不明他	2 (12.5)	

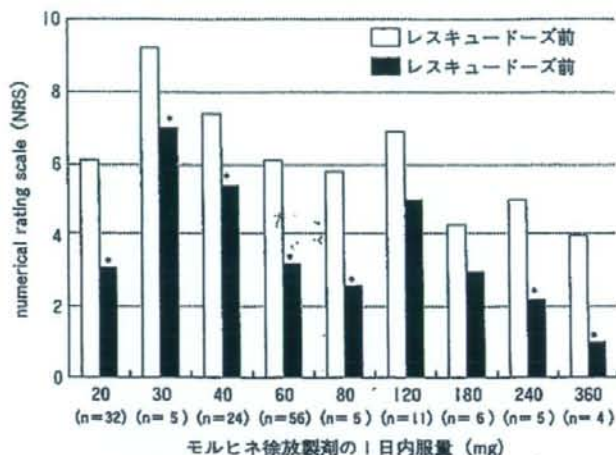


図1 モルヒネ徐放製剤の1日内服量とレスキュードーズの鎮痛効果

「NRS=0:痛みが全くない」~「10:想像できる最高の痛み」の整数11段階評価。X軸()内はモルヒネ徐放製剤内服量ごとのレスキュードーズ延べ回数を示す。
*: $p < 0.05$, レスキュードーズ後のNRS vs レスキュードーズ前のNRS(ウィルコクソン符号付き順位検定)

ごとにウィルコクソン符号付き順位検定を用いて比較した。また、even群を対照とした場合のdownとup両群の鎮痛効果と副作用の比較のために、疼痛改善度(「レスキュードーズ前のNRS」-「レスキュードーズ後のNRS」)、および鎮静スコアの変化(「レスキュードーズ後の鎮静スコア」-「レスキュードーズ前の鎮静スコア」)を算出し、ウィルコクソン符号付き順位検定を行った。レスキュードーズに伴う悪心・嘔吐の発現頻度は、Pearson χ^2 検定を用いて群間比較した。結果は平均値±標準偏差で表し、危険率5%未満をもって有意差ありとした。

II 結果

16名の平均年齢は60.2歳(43~76歳)で、男性9名、女性7名、調査期間は5.3日(2~11日)であった。表2に示すように、原発巣としては肺が最も多く、その他は乳癌、頭頸部、消化器、骨盤内のがんなどであった。痛みの性質として全症例が侵害受容性疼痛の因子を認めたが、神経障害性疼痛が混在するものも37.5%あった。症例の初期NRSは最大7.7、最小3.2で平均5.3であった。

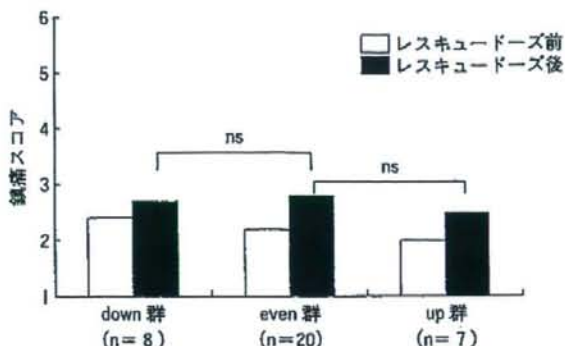


図3 レスキュードーズの切り上げ、切り下げが鎮静効果に与える影響
 down 群：簡略化レスキュードーズ1回量が徐放製剤の1/6より少ない群。
 even 群：レスキュードーズ1回量が正確に1/6となった群。
 up 群：簡略化レスキュードーズ1回量が徐放製剤の1/6。
 Y軸：鎮静スコア（1：落ち着きがない，2：静穏である，3：眠気あるが日常生活に支障なし，4：静かにしているとすぐ眠る，5：声かけに緩慢に反応，6：声かけに反応しない）。
 X軸の（ ）内の数字は各群における延べレスキュードーズ回数を表す。
 *： $p < 0.05$ ，レスキュードーズ後の鎮静スコア vs レスキュードーズ前の鎮静スコア（ウィルコクソン符号付き順位検定）

放射性モルヒネ1日量40, 80, 180, 360 mg 内服症例において統計学的有意差を認めた。down, even, up 3群のいずれにおいてもレスキュードーズ後にRSSの有意な増加を認めたが ($p < 0.05$)、3群間のレスキュードーズ前後の鎮静スコアの差には有意差はなかった(図3)。

悪心・嘔吐の調査が可能であった35回のエピソードのうち、レスキュードーズ使用前から悪心を認めたものが6回(17.1%)あったが、徐放製剤1日量20 mg, 40 mg, 60 mgの開始、あるいは増量直後において、それぞれ1回ずつレスキュードーズ後の悪化を認めた。down, even, up 3群間ではレスキュードーズ後の嘔気の増強に差は認められなかった (χ^2 値=0.945, 自由度2)。

レスキュードーズが原因の眠気や悪心・嘔吐の増強のため、レスキュードーズの方法の変更が行われた症例はなかった。

III 考 察

徐放性モルヒネ製剤1日内服量の1/6量を目

安に5の倍数へと切り上げ、または切り下げし、簡略化した内服速放性モルヒネ製剤によるレスキュードーズについて臨床的妥当性が確認できた。これは、今回われわれが、疼痛レベルと副作用を自験例で多施設集積してレトロスペクティブに処方調査し、その有効性と安全性を確認できたことによる。すなわち、レスキュードーズ後のNRSは、down(切り下げ)、even(1/6が5の倍数)、up(切り上げ)群のすべてで有意に低下していたことに加えて、低下の程度で切り下げ簡略化を行ったdown群とコントロール群のeven群の間に有意差を認めず、切り下げによる鎮痛減弱はないと考えられた。さらに、いずれの群もFarrarら¹¹⁾の示唆する臨床的に有意な痛みの低下と考えられるNRS値の33%以上の改善を認めていることから、臨床的にも有効と考えられる。

副作用である眠気や嘔気についても、down, upの2群とコントロールのeven群間に有意差がみられなかったことから、切り上げ簡略化は副作用を増加させないことが推測された。以上より、5の倍数ごとに簡略化したレスキュー

文 献

- 1) Hanks GW, Conno F, Cherney N, et al: Expert Working Group of the Research Network of the European Association for Palliative Care: Morphine and alternative opioids in cancer pain: the EAPC recommendations. Br J Cancer 84 : 587-593, 2001
- 2) Savarese JJ, Thomas GB, Homesley H, et al: Rescue factor : a design for evaluating long-acting analgesics. Clin Pharmacol Ther 43 : 376-380, 1988
- 3) Farrar JT, Portenoy RK, Berlin JA, et al: Defining the clinically important difference in pain outcome measures. Pain 88 : 287-294, 2000
- 4) Klepstad P, Kaasa S, Jystad A, et al: Immediate -or sustained-release morphine for dose finding during start of morphine to cancer patients : a randomized, double-blind trial. Pain 101 : 193-198, 2003
- 5) Portenoy RK, Hagen NA: Breakthrough pain : definition, prevalence and characteristics. Pain 41 : 273-281, 1990
- 6) Zeppetella G, O'doherty C, Collins S: Prevalence and characteristics of breakthrough pain in cancer patients admitted to a hospice. J Pain Symptom Manage 20 : 87-92, 2000
- 7) Zeppetella G, Ribeiro MDC: Pharmacotherapy of cancer-related episodic pain. Expert Opin Pharmacother 4 : 493-502, 2003
- 8) Coluzzi PH, Schwartzberg L, Conry Jr. JD: et al: Breakthrough cancer pain : a randomized trial comparing oral transmucosal fentanyl citrate (OTFC) and morphine sulfate immediate release (MSIR). Pain 91 : 123-130, 2001

(2006.10.受付)

※ ※ ※

Pharmacokinetics and Variation in the Clearance of Oxycodone and Hydrocotarnine in Patients with Cancer Pain

Hideya KOKUBUN,^{*a} Misako FUKAWA,^a Motohiro MATOBA,^b Sumio HOKA,^c Yasuhiko YAMADA,^d and Kazuo YAGO^a

^a Department of Pharmacy, Kitasato University Hospital; ^c Department of Anesthesiology, Kitasato University School of Medicine; 1-15-1 Kitasato, Sagami-ku, Kanagawa 228-8555, Japan; ^b National Cancer Center, Center for Cancer Control and Information Services, Cancer Information Services and Surveillance Division, Cancer Information Services Section; 5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku, Tokyo 104-0045, Japan; and ^d Department of Clinical Evaluation of Drug Efficacy, School of Pharmacy, Tokyo University of Pharmacy and Life Science; 1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan. Received March 27, 2007; accepted August 17, 2007; published online August 21, 2007

Compound injections of oxycodone and hydrocotarnine are currently used as one of the treatment options for some cases with cancer pain. However, there have been no reports examining the factors that influence oxycodone and hydrocotarnine clearance, so detailed examination is necessary. As for hydrocotarnine, there have been no reports examining the pharmacokinetics. Therefore in this study, we determined the pharmacokinetics of oxycodone and hydrocotarnine in patients with cancer pain. The study was conducted on 19 patients, in whom pain control was attempted by using the compound injections of oxycodone and hydrocotarnine. We used HPLC-electrochemical detector (ECD) to determine oxycodone and hydrocotarnine serum concentrations, and used the nonlinear least-squares method (MULTI) for calculation of the pharmacokinetic parameters. Furthermore, we examined the factors that influence the clearance of oxycodone and hydrocotarnine by multiple regression analysis (step wise method). The pharmacokinetic parameters were as follows: Oxycodone; $V_d=226.7\pm 105.5$ l (mean \pm S.D.), $CL=37.9\pm 25.1$ l/h, $t_{1/2}=4.1\pm 1.9$ h. Hydrocotarnine; $V_d=276.8\pm 237.2$ l, $CL=95.1\pm 64.3$ l/h, $t_{1/2}=2.0\pm 0.7$ h. The clearance of oxycodone represented by a regression formula was significantly correlated to the age, the presence or absence of within 7 d on the death or liver metastasis, or of the heart failure of the patients. The clearance of hydrocotarnine represented by a regression formula was significantly correlated to the presence or absence of within 7 d on the death or liver metastasis, or of the heart failure of the patients. The clearance also indicated that oxycodone concentration in the blood was likely to be higher in patients having these factors. Oxycodone/hydrocotarnine compound injections should be used with caution and dose reduction may be necessary in such populations.

Key words pharmacokinetics; oxycodone; hydrocotarnine; pavinal[®] injection; cancer pain; opioid

Palliative care for cancer pain following the WHO's three step ladder is now world wide established therapy. Recently in Japan, new strong opioids have been placed on the market in succession—transdermal fentanyl (Durotep[®] Patch) in March 2002, and oral controlled-release oxycodone tablets (Oxycontin[®]) in July 2003. However, supplies of drug formulations for potent opioids are still insufficient. There is no oxycodone preparation available in a single injection dosage form. Nowadays, along with the increase in the use frequency of controlled-release oxycodone, injectable oxycodone has become the opioid of choice. For those cases, we select the compound injections of oxycodone and hydrocotarnine that has been used so far. However, it is impossible to design a detailed dosage that matches the various patients' conditions because no report has examined the variation factors of oxycodone and hydrocotarnine clearances. As for hydrocotarnine, there are no reports that examine the pharmacokinetics. Therefore, in this study, we measured the serum concentration levels of oxycodone and hydrocotarnine in patients with cancer pain in order to determine the pharmacokinetics of these drugs. Furthermore, the pharmacokinetic parameters of each drug were computed and the variation factors of drug clearance were evaluated.

MATERIALS AND METHODS

Patients The study was conducted on 19 patients with

cancer pain who had been admitted to the Department of Anesthesiology of our hospital between February 2003 and October 2006, and in whom pain control was attempted by using the compound injections of oxycodone and hydrocotarnine (pavinal[®] injection). Approval for the use of the compound injections of oxycodone and hydrocotarnine and determination of the serum concentration were obtained from the ethics committee of our hospital prior to the start of the study. In addition, written informed consent was obtained from each patient or his/her family prior to his/her participation in the study.

Dosing and Sampling Procedures. Dosing and Sampling The compound injections of oxycodone and hydrocotarnine were administered continuously intravenously or subcutaneously, or as an intravenous infusion. Blood samples were collected at the following schedules for the determination of oxycodone or hydrocotarnine serum concentrations—continuous intravenous or subcutaneous infusions: 4, 8, 12, 24 and 48 h after the infusion; intravenous drip: just after the infusion, 2 and 6 h after the infusion.

Serum Concentration Measuring Oxycodone and hydrocotarnine serum concentrations were determined by HPLC (high-performance liquid chromatography) using ECD (electrochemical detector), using the method we had developed.¹⁾ Chromatograms were obtained using a PU-2080 pump (Nihon Bunko) equipped with an electrochemical detector, Coulchem II5200A and MODEL 5020 (MCMEDICAL).

* To whom correspondence should be addressed. e-mail: kokubun@kitasato-u.ac.jp

An XTerra® RP18 column (5 μ m, 4.6 mm \times 50 mm i.d., Waters, Japan) at an ambient temperature (40 °C) was used to separate the oxycodone, hydrocotarnine, and codeine (internal standard). The separation of the oxycodone, hydrocotarnine and codeine was achieved using an eluent of methanol: acetonitrile: 5 mM pH 8 phosphate buffer (2:1:7). The voltage of the working electrode of the electrochemical detector was set at 800 mV. Blood samples (2.0 ml) were immediately centrifuged at 3000 rpm for 10 min. To 1.0-ml serum sample (standard or unknown) was added 100 μ l codeine (internal standard, 25 ng/ml), 0.5 ml 4 M NaOH, and 4 ml butyl chloride. The samples were then mixed for 15 min, centrifuged for 10 min at 3000 rpm, and the butyl chloride (top layer) was transferred to a clean glass tube. The remaining aqueous layer was extracted by another 4 ml butyl chloride using the same procedure. The combined butyl chloride extract was then evaporated. The dried residue was reconstituted in 200 μ l mobile phase, and 40 μ l solution was injected into the HPLC.

Data Analysis The pharmacokinetic parameters were calculated by the nonlinear least-squares method (MULTI)^{2,3} that used the one-compartment model. And multiple regression analysis (step wise method) was used to examine the influence on the clearance of oxycodone and hydrocotarnine. We established the following indicators as predictive factors—age, gender, weight, average blood pressure, AST, ALT, serum creatinine, creatinine clearance, within 7 d on the death, liver metastasis or heart failure.

All statistical analyses were performed with SPSS 14.0J (SPSS Japan Inc.) for Windows statistical package. A *p* value of less than 0.05 was considered statistically significant.

RESULTS

Patients Background

The backgrounds of subjects were

as follows: 14 males and 5 females; blood collection time-points, 42; age, ranging from 36 to 79 years; body weight, ranging from 40.3 to 71.8 kg. These data indicate that this patients population was derived from a wide range of backgrounds and represented a general population of patients suffering from cancer pain. The general characteristics of the subjects are listed in Table 1.

Serum Concentration and Pharmacokinetic Parameters Total sampling points were 42, and in 8 patients it was

Table 2. Pharmacokinetic Parameter of Oxycodone and Hydrocotarnine in 19 Patients with Cancer Pain

Case	Oxycodone			Hydrocotarnine		
	V_d (l)	CL (lh)	$t_{1/2}$ (h)	V_d (l)	CL (lh)	$t_{1/2}$ (h)
1	448.2	40.0	7.8	251.2	70.3	2.5
2	287.7	114.6	1.7	747.4	199.7	2.6
3	90.7	13.0	4.8	94.3	24.8	2.6
4	184.5	39.2	3.3	*	*	*
5	220.0	63.0	2.4	*	*	*
6	224.3	35.1	4.4	233.9	75.5	2.1
7	—	65.7	—	—	218.3	—
8	—	35.4	—	—	79.6	—
9	—	42.3	—	—	133.9	—
10	—	15.9	—	—	32.9	—
11	—	12.2	—	—	119.0	—
12	—	19.1	—	—	189.4	—
13	—	23.0	—	—	17.4	—
14	—	18.1	—	—	58.4	—
15	—	19.7	—	—	2.5	—
16	—	57.7	—	—	86.8	—
17	—	17.9	—	—	88.3	—
18	192.4	40.1	3.3	169.4	144.7	0.8
19	166.1	23.7	4.9	164.4	75.2	1.5
Mean	226.7	37.9	4.1	276.8	95.1	2.0
S.D.	105.5	25.1	1.9	237.2	64.3	0.7

* Below detectable limit. Case 7—17: only 1 point of steady state was measured.

Table 1. Patient Demographic Data

Patient No.	Primary disease	Age	Gender	BW ^{a)} (kg)	Dose (mg/d) (as oxycodone)	Administration route	Scr ^{b)} (mg/dl)	Measured CLcr ^{c)} (ml/min)	AST (U/l)	ALT (U/l)	Mean BP ^{d)} of early morning (mmHg)	Days to death (d)	HF ^{e)}	LM ^{f)}
1	Gastric cancer	64	M	52.7	40	Continuous IV ^{g)} infusion	0.74	82.4	84	32	100	31	—	—
2	Olfactory neuroepithelioma	36	M	71.3	40	Continuous SC ^{h)} infusion	0.36	170.5	32	42	105	59	—	—
3	Submandibular cancer	64	M	60.4	184	Continuous IV infusion	0.24	86.5	35	19	94	7	—	—
4	Prostate cancer	78	M	62	16	Continuous SC infusion	0.73	47.5	42	17	90	88	—	—
5	Renal cancer	69	M	58.4	120	Continuous IV infusion	0.75	82.5	37	16	101.5	over 1 year	—	—
6	Malignant melanoma	56	F	44	8	Continuous SC infusion	0.49	95.1	22	23	106	240	—	—
7	Tongue cancer	54	M	62.4	88	Continuous SC infusion	0.55	86.2	15	15	100	249	—	—
8	Breast cancer	52	F	44.6	120	Continuous IV infusion	0.48	76.3	46	39	83	5	—	—
9	Prostate cancer	59	M	71.8	72	Continuous SC infusion	0.58	114.6	67	57	96	72	—	—
10	Multiple myeloma	62	M	66.9	24	Continuous IV infusion	0.35	65.8	376	541	108	4	+	—
11	Multiple myeloma	67	F	50.6	8	Continuous IV infusion	0.5	73.4	81	41	115	115	—	—
12	Breast cancer	76	F	44.8	40	Continuous IV infusion	0.41	64.3	63	78	97	153	—	—
13	Larynx cancer	71	M	49.3	8	Continuous IV infusion	0.6	66.9	62	53	80	47	—	—
14	Renal cancer	61	M	50.8	60	Continuous IV infusion	0.56	110.3	22	48	68.5	35	—	—
15	Prostate cancer	79	M	52.3	8	Continuous IV infusion	0.57	40	16	29	83	109	+	—
16	Breast cancer	51	F	52.7	40	Continuous SC infusion	0.65	90.9	33	29	126	184	—	—
17	Sigmoid colon cancer	74	M	66.6	8	Continuous SC infusion	2.51	20.5	136	71	93	70	—	+
18	Tongue cancer	65	M	40.3	4	IV drip (60 min)	0.37	77.4	12	11	71	60	—	—
19	Rectum cancer	58	M	43.6	132	IV drip (80 min)	0.48	111.3	32	71	86	155	—	+

a) BW, body weight. b) Scr, serum creatinine. c) CLcr, creatinine clearance. d) BP, blood pressure. e) HF, heart failure. f) LM, liver metastasis. g) IV, intravenous. h) SC, subcutaneous.

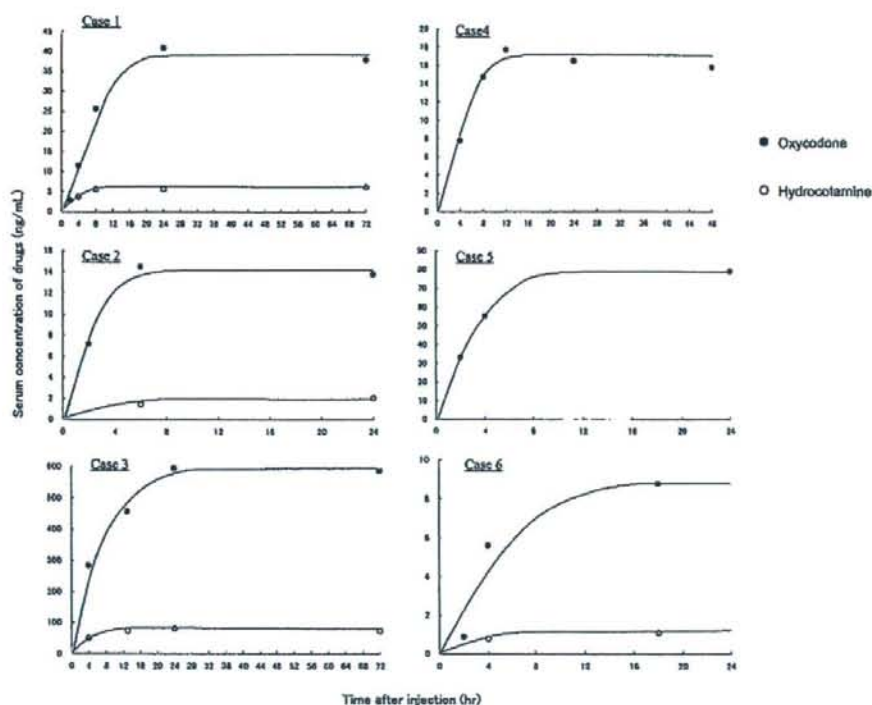


Fig. 1. Serum Concentration–Time Curve of Oxycodone and Hydrocotarnine after Continuous Intravenous or Subcutaneous Infusion at Each Case (Case 1–6)

Symbol: ●, oxycodone serum concentration; ○, hydrocotarnine serum concentration.

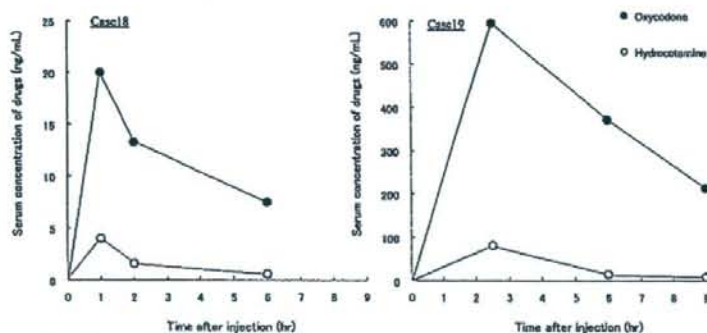


Fig. 2. Serum Concentration–Time Curve of Oxycodone and Hydrocotarnine after Intravenous Drip at Case 18 and 19

Symbol: ●, oxycodone serum concentration; ○, hydrocotarnine serum concentration.

possible to draw blood more than twice. The serum concentration–time curves of oxycodone and hydrocotarnine for all subjects administered as a continuous intravenous infusion or intravenous drip are shown in Figs. 1 and 2. The pharmacokinetic parameters were as follows: Oxycodone; Volume of distribution (V_d) = 226.7 ± 105.5 l (mean \pm S.D.), Clearance (CL) = 37.9 ± 25.1 l/h, Elimination half-life ($t_{1/2}$) = 4.1 ± 1.9 h. Hydrocotarnine; V_d = 276.8 ± 237.2 l, CL = 95.1 ± 64.3 l/h, $t_{1/2}$ = 2.0 ± 0.7 h (Table 2).

The Factors Influencing the Clearance of Oxycodone and Hydrocotarnine The clearance of oxycodone repre-

sented by a regression formula was significantly correlated to the age, the presence or absence of within 7 d on the death or liver metastasis, or of the heart failure of the patients. Regression expression: oxycodone clearance = $-1.459 \times (\text{age}) - 18.876 \times (\text{within 7 d on the death, liver metastasis or heart failure}) + 134.994$ (multiple correlation coefficient (R) = 0.719, coefficient of determination (R^2) = 0.517, $p = 0.001$) (Table 3). And there was good correlation between hydrocotarnine clearance and the following factors: within 7 d on the death, liver metastasis or heart failure. Regression expression: hydrocotarnine clearance = $73.402 \times (\text{within 7 d on the$